



Title	The investigation of ALDH4A1 expression in the postmortem brains from patients with schizophrenia-genetic neuropathology( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	長岡, 敦子
Citation	
Issue Date	2019-03-22
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/979">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/979</a>
Rights	© The Author(s)
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2023-05-05T08:16:46Z

## 論文内容要旨

しめい 氏名	ながおか あつこ 長岡 敦子
学位論文題名	The investigation of ALDH4A1 expression in the postmortem brains from patients with schizophrenia-genetic neuropathology (統合失調症死後脳における ALDH4A1 についてのジェネティックニューロパソロジー)
<p>統合失調症は人口の1%弱が罹患する比較的頻度の高い精神疾患であるが、未だ分子メカニズムは解明されていない。統合失調症の発症には遺伝的な関与が疑われており遺伝学的研究が盛んに行われてきたが、統合失調症発症そのものを表現型とした場合、研究間で一致した見解が得られてこなかったため、脳画像所見や神経生理学的所見などを中間表現型として遺伝子との関連を検討する研究が現在主流となっている。我々は、統合失調症死後脳における分子発現を中間表現型として、統合失調症発症に関わる遺伝子多型との関連を解析し、統合失調症発症のメカニズムを解明するための研究を行ってきた。我々は新規の技術による前頭前皮質のプロテオーム解析(2DICAL法)によって統合失調症において Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1) が著明に上昇していることを見出した。ALDH4A1 はプロリンが代謝されてグルタミン酸に至る経路の中の酵素の一つであり、統合失調症の末梢単核球における遺伝子発現の増加や統合失調症死後脳脳梁におけるタンパク発現量の増加が報告されている。本研究ではより定量性の高いタンパク質測定法である ELISA 法を用い、統合失調症の病態において重要であると考えられている前頭前野、上側頭回について、統合失調症、双極性障害、健常対照例、計64例の死後脳の ALDH4A1 の発現量を測定した。また同じサンプルセットの一部における ALDH4A1 の発現量とプロリン代謝経路に関わる分子の遺伝子多型(SNPs)との関連を解析した。その結果、前頭前野と上側頭回で統合失調症群及び双極性障害において ALDH4A1 が有意に上昇していたことが分かった。また前頭前野の ALDH4A1 発現量は、プロリン代謝に関わる分子であるプロリダーゼの遺伝子の SNPs (rs33823、rs153508) と P5C シンセターゼの遺伝子の SNPs (rs10882639) とそれぞれ有意に相関することも分かった。統合失調症の主要な病態仮説の1つに、NMDA 受容体の機能低下が統合失調症の陽性症状および陰性症状を引き起こすというグルタミン酸仮説があるが、なぜ NMDA 受容体機能低下が引き起こされるかは解明されていない。統合失調症患者においてコラーゲン分解しプロリンを合成するプロリダーゼ活性が亢進していること、統合失調症患者の血漿中でプロリンが上昇していることが報告されており、今回見出した統合失調症患者死後脳における ALDH4A1 発現上昇の所見を合わせて考えると、統合失調症患者においてプロリンの合成、分解が亢進した結果グルタミン酸産生過剰を招き、二次的に NMDA 受容体の機能低下につながる可能性が示唆された。この知見はドパミン仮説に基づく既存の抗精神病薬とは異なる新規の観点からの創薬につながる可能性がある。</p>	

## 学位論文審査結果報告書

平成 30 年 1 月 24 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

### 【審査結果要旨】

氏 名 長岡 敦子

学位論文題名 The investigation of ALDH4A1 expression in the postmortem  
brains from patients with schizophrenia-genetic neuropathology

統合失調症はドーパミン作動性神経系の機能異常がその主要な原因の一つとされているが、グルタミン酸作動性神経系の機能異常も病態仮説の一つとして挙げられている。本研究では、プロリンからグルタミン酸に至る経路の代謝酵素の一つである ALDH4A1 に着目し、統合失調症におけるこの発現量を死後脳においてより定量性の高い方法である ELISA 法で測定している。その結果、統合失調症の病態において重要な前頭前野および上側頭回における ALDH4A1 発現量の有意な上昇をみとめ、プロリン代謝に関係する遺伝子多型とも相関することが判明した。過去の報告と併せ本研究により統合失調症におけるプロリン代謝の亢進状態が示唆されたが、これらの知見はグルタミン酸の過剰産生を示唆するものであり、統合失調症の病態仮説の一つであるグルタミン酸仮説として報告されている NMDA 受容体の機能低下の要因を説明しうるものである。

本研究は、代謝酵素の発現量を中間表現型として統合失調症の病態を解析し、その遺伝子多型との関連も検討したものであるが、統合失調症の病態メカニズムの一つの仮説を支持する知見を明らかにしており、科学的な価値のある研究と考える。現在の統合失調症の薬物治療はドーパミン作動性神経系をターゲットとしたものが主流であるが、今後はグルタミン酸作動性神経系をターゲットとした治療薬の開発も進められていくことが予想される。この点において本研究の成果は将来的には統合失調症の新たな治療薬開発につながる可能性もあり、臨床的にも価値のある研究と考える。以上より、本論文は学位論文として相応しいものであると報告する。

論文審査委員	主査	放射線医学講座	教授	伊藤 浩
	副査	病理病態診断学講座	教授	橋本 優子
	副査	システム神経科学講座	准教授	浄土 英一